

16. 1. 2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

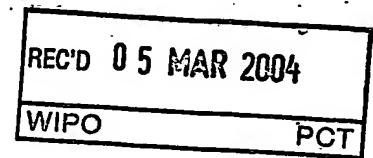
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 月 2 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 1 2 4 2 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 1 2 4 2 7]

出 願 人 千 寿 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

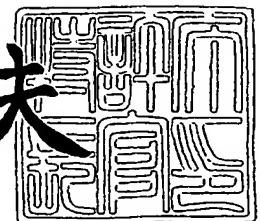


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 2 月 1 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 598-03

【提出日】 平成15年 1月21日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/08
A61K 31/195
A61K 47/18
A61K 47/32
A61P 27/02
A61P 27/16

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区南別府 4 - 3 6 6 - 1 1 0 5 号

【氏名】 澤 嗣郎

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県神戸市西区王塚台 3 - 9 3 ルックハイツ 2 - 1 0 5

【氏名】 藤田 修平

【特許出願人】

【識別番号】 000199175

【氏名又は名称】 千寿製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100118360

【弁理士】

【氏名又は名称】 松田 玲子

【電話番号】 06-6201-9627

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004167

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0104918

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸

含有水性液剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有する水性液剤。

【請求項2】 アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーはその重合度が3～10であり、アルキルの炭素数が1～18であり、アリールがフェノール残基であり、かつポリエーテルアルコールが式 $(CH_2CH_2O)_xH$ で表され、式中のXは5～100の整数を示すものである請求項1記載の水性液剤。

【請求項3】 アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーがチロキサポールである請求項1または2に記載の水性液剤。

【請求項4】 ポリエチレングリコール脂肪酸エステル中の脂肪酸の炭素数が12～18である請求項1記載の水性液剤。

【請求項5】 ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがモノステアリン酸ポリエチレングリコールである請求項1または4に記載の水性液剤。

【請求項6】 アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%の範囲から選択される請求項1～3のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項7】 ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの濃度は下限濃度が0.02w/v%で、上限濃度が0.1w/v%の範囲から選択される請求項1、2または4のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項8】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度は0.01～0.5w/v%である請求項1～7のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項9】 保存剤として塩化ベンザルコニウムを含有する請求項1～8のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 10】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸の薬理学的に許容できる塩がナトリウム塩である請求項 1～9 のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 11】 水性液剤の pH が 7～9 の範囲内である請求項 1～10 のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 12】 水性液剤の pH が 7.5～8.5 の範囲内である請求項 11 に記載の水性液剤。

【請求項 13】 点眼液である請求項 1～12 のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 14】 点鼻液である請求項 1～12 のいずれかに記載の水性液剤。

【請求項 15】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・水和物およびチロキサポール 0.01 w/v %～0.5 w/v % を含有する点眼液。

【請求項 16】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・水和物およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール 0.02 w/v %～0.1 w/v % を含有する点眼液。

【請求項 17】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、水性液剤中の 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸、その薬理学的に許容できる塩およびそれらの水和物を安定化する方法。

【請求項 18】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物および保存剤を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、該水性液剤中の保存剤の防腐効力の低下を抑制する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸もしくは

その薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物とアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有する水性液剤に関する。

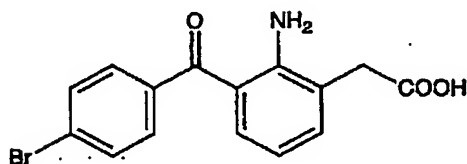
【0002】

【従来の技術】

次の式 (I) :

【0003】

【化1】



【0004】

で表され、化学名が2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸(一般名:プロムフェナク)である化合物を包含するベンゾイルフェニル酢酸誘導体が知られている(特許文献1参照。)。2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理学的に許容できる塩およびそれらの水和物は、非ステロイド性抗炎症剤として知られ、眼科領域においては外眼部および前眼部の炎症性疾患(眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症)に対して有効であり、そのナトリウム塩として点眼液の形態で実用に供されている(非特許文献1参照)。

【0005】

上記点眼液は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸に、水溶性高分子(ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなど)および亜硫酸塩(亜硫酸ナトリウム塩、亜硫酸カリウム塩など)を添加することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の安定化が図られている(特許文献3参照。)

【0006】

また上記以外の点眼剤として、酸性眼科用試剤に抗菌性高分子 4 級アンモニウム化合物およびホウ酸を配合させてなる安定な眼科用組成物が報告され、酸性眼科用試剤の例示として 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸が挙げられている(特許文献 4 参照。)

【特許文献 1】

特開昭 52-23052 号公開公報

【特許文献 2】

特開昭 62-126124 号公開公報

【特許文献 3】

特許第 2683676 号公報

【特許文献 4】

特許第 2954356 号公報, 6 欄, 26-27 行, 45 行

【非特許文献 1】

「最近の新薬 2001」、2001 年版、株式会社薬事日報社、2001 年 5 月 11 日、p. 27-29

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する、眼に刺激のない pH 領域で安定で、かつ十分な防腐効力を有する水性液剤を提供することにある。

【0008】

また、本発明の他の目的は、水溶液における 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化方法を提供することにある。

【0009】

さらに本発明の他の目的は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物および防腐剤を含有する水性液剤中の防腐剤の防腐効力の低下を抑制する方法を提供するこ

とにある。

【0010】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは種々検討を重ねた結果、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理学的に許容される塩およびそれらの水和物がチロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテル型ポリマーまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルを添加することにより、眼刺激のないpH領域において安定で、かつ十分な防腐効力を有することを見出し、さらに研究を進めて本発明を完成させた。

【0011】

すなわち、本発明は、

(1) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物と、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはポリエチレングリコール脂肪酸エステルを含有する水性液剤。

(2) アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーはその重合度が3～10であり、アルキルの炭素数が1～18であり、アリールがフェノール残基であり、かつポリエーテルアルコールが式 $(CH_2CH_2O)_XH$ で表され、式中のXは5～100の整数を示すものである上記(1)記載の水性液剤。

(3) アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーがチロキサポールである上記(1)または(2)に記載の水性液剤。

(4) ポリエチレングリコール脂肪酸エステル中の脂肪酸の炭素数が12～18である上記(1)記載の水性液剤。

(5) ポリエチレングリコール脂肪酸エステルがモノステアリン酸ポリエチレングリコールである上記(1)または(4)に記載の水性液剤。

(6) アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの濃度は下限濃度が0.01w/v%で、上限濃度が0.5w/v%の範囲から選択される上記(1)～(3)のいずれかに記載の水性液剤。

(7) ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの濃度は下限濃度が0.02w/

v %で、上限濃度が0.1 w/v %の範囲から選択される上記(1)、(2)または(4)のいずれかに記載の水性液剤。

(8) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物の濃度は0.01~0.5 w/v %である上記(1)~(7)のいずれかに記載の水性液剤。

(9) 保存剤として塩化ベンザルコニウムを含有する上記(1)~(8)のいずれかに記載の水性液剤。

(10) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理的に許容できる塩がナトリウム塩である上記(1)~(9)のいずれかに記載の水性液剤。

(11) 水性液剤のpHが7~9の範囲内である上記(1)~(10)のいずれかに記載の水性液剤。

(12) 水性液剤のpHが7.5~8.5の範囲内である上記(11)に記載の水性液剤。

(13) 点眼液である上記(1)~(12)のいずれかに記載の水性液剤。

(14) 点鼻液である上記(1)~(12)のいずれかに記載の水性液剤。

(15) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物およびチロキサポール0.01 w/v %~0.5 w/v %を含有する点眼液。

(16) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール0.02 w/v %~0.1 w/v %を含有する点眼液。

(17) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、水性液剤中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸、その薬理的に許容できる塩およびそれらの水和物を安定化する方法。

(18) 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理的に許容できる塩またはそれらの水和物および保存剤を含有する水性液剤

にチロキサポールまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールを配合することを特徴とする、該水性液剤中の保存剤の防腐効力の低下を抑制する方法に関する。

【0012】

本発明において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸の薬理学的に許容できる塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩やカルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩などが挙げられる。これらの塩のうち、特にナトリウム塩が好ましい。

【0013】

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸およびその薬理学的に許容できる塩は、例えば、特許文献1記載の方法またはそれに準じた方法により適宜製造することができる。これら化合物は、合成の条件、再結晶の条件などによりそれらの水和物として得られる。水和物としては例えば3/2水和物が例示される。

【0014】

本発明の水性液剤において、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の含有量は、通常、0.01 w/v % ~ 0.5 w/v % 程度、好ましくは0.05 w/v % ~ 0.2 w/v % 程度、特に好ましくは0.1 w/v % 程度とし、使用目的、適応症状の程度に応じて適宜増減する。

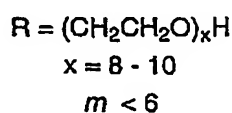
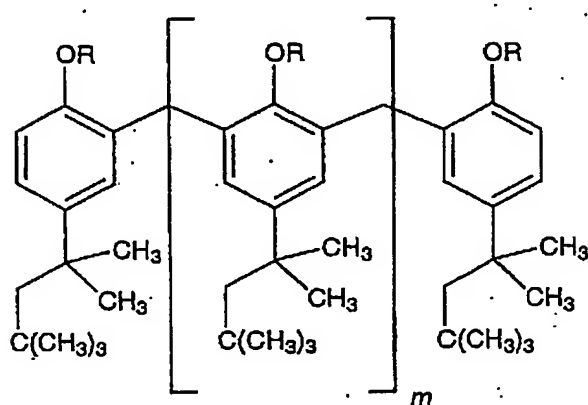
【0015】

本発明において2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化剤として用いられる、非イオン性界面活性剤のアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマー（重合度：3 ~ 10）は、アルキルの炭素数は1 ~ 18程度である。具体的には、たとえばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-エチルプロピル基、4-メチルペンチル基、1,1ジメチルブチル

基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、イソヘプチル基、オクチル基、イソオクチル基、ノニル基、イソノニル基、デシル基、イソデシル基、ウンデシル基、イソウンデシル基、ドデシル基、イソドデシル基、トリデシル基、イソトリデシル基、テトラデシル基、イソテトラデシル基、ペンタデシル基、イソペンタデシル基、ヘキサデシル基、イソヘキサデシル基、ヘプタデシル基、イソヘプタデシル基、オクタデシル基、イソオクタデシル基およびそれらの異性体などが挙げられるが、これらのうちオクチル基の異性体である1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル基が特に好ましい。上記アリアルとしてはフェノール残基が好ましい。上記ポリエーテルアルコールとしては、式 $(CH_2CH_2O)_xH$ (式中のXは5~100の整数を示す。) で表されるポリエーテルアルコール、好ましくはXは5~30の整数であるポリエーテルアルコール、さらに好ましくはXは8~10の整数であるポリエーテルアルコールである。上記アルキルアリアルポリエーテルアルコール型ポリマーのうち、下記構造を有するチロキサポール (Tyloxapol) が特に好ましい。

【0016】

【化2】



【0017】

本発明において 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物の安定化剤として用いられる、非イオン性界面活性剤のポリエチレングリコール脂肪酸エステルの脂肪酸は炭素数 12~18 の脂肪酸が好ましい。具体的化合物としては、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノオレイン酸ポリエチレングリコール、ジイソステアリン酸ポリエチレングリコール、ジラウリン酸ポリエチレングリコール、ジオレイン酸ポリエチレングリコールなどが挙げられる。これらのうちモノステアリン酸ポリエチレングリコールが好ましく、ステアリン酸ポリオキシシル 40 (Polyoxyl 40 stearate) が特に好ましい。ステアリン酸ポリオキシシル 40 は、酸化エチレンの縮重合体のモノステアリン酸エステルで、 $C_{17}H_{35}COO(CH_2CH_2O)_nH$ で表され、 n は約 40 の非イオン性界面活性剤である。

【0018】

本発明の水性液剤において、アルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーの含有量は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限 0.01 w/v % 程度、上限 0.5 w/v % 程度である。たとえば、チロキサポールの含有量は、下限 0.01、0.02、0.03 w/v % 程度、上限 0.05、0.1、0.3、0.5 w/v % 程度、好ましくは下限 0.02 w/v % 程度、上限 0.05 w/v % 程度である。

【0019】

本発明の水性液剤において、ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの含有量は使用する化合物の種類などによって異なるが、下限 0.02 w/v % 程度、上限 0.1 w/v % 程度である。たとえば、モノステアリン酸ポリエチレングリコールの含有量は、下限 0.02 w/v % 程度、上限 0.1 w/v % 程度、好ましくは下限 0.02 w/v % 程度、上限 0.05 w/v % 程度である。

【0020】

本発明の水性液剤において、たとえばチロキサポールの配合比は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物 1 重量部に対し、下限 0.1、0.2 重量部程度、上

限 0.5、1、3、5 重量部程度である。

【0021】

本発明の水溶性剤において、たとえばモノステアリン酸ポリエチレングリコールの配合比は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物 1 重量部に対し、下限 0.2 重量部程度、上限 0.5、1 重量部程度である。

【0022】

本発明の水溶性剤に用いられる防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウムや塩化ベンゼトニウムなどの第 4 級アンモニウム塩類、グルコン酸クロルヘキシジンなどが挙げられるが、特に塩化ベンザルコニウムが好ましい。

【0023】

さらに、本発明の水溶性剤には、本発明の目的に反しない限り、通常用いられる等張化剤、緩衝剤、粘稠化剤、安定化剤、キレート剤、pH 調整剤、芳香剤等の各種添加剤を適宜添加してもよい。等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、ホウ酸、ブドウ糖、プロピレングリコールなどが挙げられる。緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、ホウ酸、ホウ砂、アミノ酸などが挙げられる。粘稠化剤としては、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウムなどが挙げられる。安定化剤としては、亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸塩などが挙げられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウムなどが挙げられる。pH 調整剤としては、塩酸、水酸化ナトリウム、リン酸、酢酸などが挙げられる。芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油などが挙げられる。

【0024】

本発明の水溶性剤に配合される上記各添加剤の濃度は、例えば等張化剤は浸透圧比が 0.8 ~ 1.2 程度になる濃度に配合し、緩衝剤は 0.01 ~ 2 w/v %

程度、粘稠化剤は0.1～10w/v%程度である。

【0025】

本発明の水性液剤のpHは、約7～9程度、好ましくは約7.5～8.5程度に調整される。

【0026】

本発明の水性液剤においては、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

【0027】

本発明の水性液剤は、自体公知の調製法、例えば、第14改正日本薬局方、製剤総則の液剤あるいは点眼剤に記載された方法で製造することができる。

【0028】

本発明の水性液剤は、温血動物（例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）に使用することができる。

【0029】

本発明の水性液剤を、例えば、点眼剤として使用する場合は、外眼部および前眼部の炎症性疾患、具体的には例えば眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症などに用いることができる。その投与量は、例えば2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・水和物0.1w/v%含有する本発明の点眼剤を成人に点眼する場合は、1回1～2滴を1日3～6回点眼すればよい。なお、適応症状の程度などにより、適宜投与回数を増減する。

【0030】

【実施例】

以下に、実験例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

【0031】

実験例1 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの安定性試験

(実験方法)

表1に示す4処方の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸

ナトリウム配合の点眼液を調製し、ポリプロピレン容器に充填後、60℃における安定性について試験した。

【0032】

【表1】

処方	比較例1	A-01	A-02	A-03
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム	0.1g	0.1g	0.1g	0.1g
酢酸	1.5g	1.5g	1.5g	1.5g
塩化ベンザルコニウム	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
ポリソルベート80	0.15g	—	—	—
ステアリン酸ポリオキシル40	—	0.15g	—	—
チロキサポール	—	—	0.15g	0.02g
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	7.0	7.0	7.0	7.0
60℃-4W	51.3	63.7	73.8	89.6

【0033】

表1の残存率(%)は、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの含量に対し、容器からの水分の飛散を補正した値である。表1から明らかなように、pH7.0、60℃、4週において、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシル40、チロキサポール配合点眼液の順で2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムは安定であった。

また、チロキサポール配合点眼液において、チロキサポール0.02w/v%の方が0.15w/v%配合したものよりも2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムは安定であった。

【0034】

実験例2 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウムの安定性試験

(実験方法)

表2に示す5処方の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸配合の点眼液を調製し、ポリプロピレン容器に充填した。60℃、4週間保存後、点眼液中の2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸量および

点眼液の pH を測定した。調整時の 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸を 100% としたときの残存量および pH を表 2 に示した。なお残存量は容器からの水分の飛散を補正した値である。

【0035】

【表 2】

処方	A-04	A-05	A-06	A-07	A-08
2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
砂糖	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g
砂糖	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g	1.1 g
塩化ベンザルコニウム	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g	0.005g
ポリオキシル 80	—	—	—	—	—
ポリオキシル	0.02 g	0.05 g	0.03 g	—	—
ステアリン酸ポリオキシル 40	—	—	—	0.02 g	0.05 g
ポリオキシル 20 (K-30)	2.0 g	2.0 g	2.0 g	2.0 g	1.0 g
エト酸ナトリウム	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g	0.02 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
滅菌精製水	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL	100 mL
pH	8.17	8.16	8.15	8.19	8.19
60℃-4W	残存量	92.6	90.9	92.0	93.4
	pH	8.15	8.16	8.15	8.13

【0036】

表 2 から明らかなように、0.02、0.03 および 0.05 w/v % チロキサポール または 0.02、0.05 w/v % ステアリン酸ポリオキシル 40 を配合した処方では 60℃、4 週で残存率が 90% 以上であり、点眼液剤として十分な安定性を示した。

【0037】

実験例 3 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム含有水性液剤の防腐効力試験

実験例 2 の A-04、A-05 および A-07 の処方の防腐効力につき試験した。

その結果を表 3 に示す。

【0038】

【表 3】

表 3-1

A-04	接種菌数	6 th	24 th	1W	2W	3W	4W
<i>S. aureus</i>	2.1×10^6	3.0×10^1	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	6.5×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	3.2×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.8×10^5	—	—	0	0	0	0

Unit: CFU/mL

表 3-2

A-05	接種菌数	6 th	24 th	1W	2W	3W	4W
<i>S. aureus</i>	2.1×10^6	1.7×10^5	2.0×10^1	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	6.5×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	5.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	3.2×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.8×10^5	—	—	0	0	0	0

Unit: CFU/mL

表 3-3

A-07	接種菌数	6 th	24 th	1W	2W	3W	4W
<i>S. aureus</i>	2.7×10^6	3.1×10^4	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	7.4×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	8.8×10^6	0	0	0	0	0	0
<i>C. albicans</i>	4.6×10^5	—	—	0	0	0	0
<i>A. niger</i>	1.0×10^5	—	—	0	0	0	0

Unit: CFU/mL

【0039】

表 3-1、表 3-2 および表 3-3 から明らかなように、処方 A-04 の防腐効力は E P-A の基準 1)、処方 A-05 および A-07 の防腐効力は E P-B の基準 2) に適合することがわかった。

【0040】

1) EP (European Pharmacopoeia) -Aの基準

細菌 (S. aureus, P. aeruginosa) の生菌数が、接種 6 時間後に 1/100以下、
24 時間後に 1/1000以下となり、28 日後に生菌が検出されないこと。

真菌 (C. Albicans, A. niger) の生菌数が、接種 7 日後に 1/100以下、以降
は 7 日後と同レベルかそれ以下となること。

2) EP-Bの基準

細菌 (S. aureus, P. aeruginosa) の生菌数が、接種 24 時間後に 1/10以下
、7 日後に 1/1000以下となり、以降は 7 日後と同レベルかそれ以下となること。

真菌 (C. Albicans, A. niger) の生菌数が、接種 14 日後に 1/10以下、以
降は 7 日後と同レベルかそれ以下となること。

【0041】

実施例 1 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2 水
和物

	0.1 g
ホウ酸	1.1 g
ホウ砂	1.1g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
チロキサポール	0.02g
ポリビニルピロリドン (K-30)	2.0g
エデト酸ナトリウム	0.02g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL
	pH8.17

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0042】

実施例 2 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル) フェニル酢酸ナトリウム・3/2 水
和物

ホウ酸	0.1 g
ホウ砂	1.1 g
塩化ベンザルコニウム	1.1g
チロキサポール	0.005 g
ポリビニルピロリドン (K-30)	0.05g
エデト酸ナトリウム	2.0g
水酸化ナトリウム	0.02g
滅菌精製水	適量
	全量100 mL
	pH8.16

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0043】

実施例3 点眼液

2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸ナトリウム・3/2水和物

	0.1 g
ホウ酸	1.1 g
ホウ砂	1.1g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
ステアリン酸ポリオキシシル40	0.02g
ポリビニルピロリドン (K-30)	2.0g
エデト酸ナトリウム	0.02g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量100 mL
	pH8.19

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

【0044】

【発明の効果】

本発明によれば、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸も

しくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する水性液剤に、チロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはモノステアリン酸ポリエチレングリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルを配合することにより、2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する安定な水性液剤を調製できる。また、本発明の水性液剤は十分な防腐効力も有している。

したがって、本発明の水性液剤は、例えば点眼液として、眼瞼炎、結膜炎、強膜炎、術後炎症などの治療に有利に用いられる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定化された 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物を含有する安定かつ十分な防腐効力を有する水性液剤を提供する。

【解決手段】 2-アミノ-3-(4-プロモベンゾイル)フェニル酢酸もしくはその薬理学的に許容できる塩またはそれらの水和物とチロキサポールなどのアルキルアリールポリエーテルアルコール型ポリマーまたはモノステアリン酸グリコールなどのポリエチレングリコール脂肪酸エステルとを含有する水性液剤。

【選択図】 なし

特願 2003-012427

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000199175]

1. 変更年月日

1990年 8月22日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号

氏 名

千寿製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.